

切除不能の肝内胆管癌に対する陽子線治療

著者	大川 綾子
発行年	2015
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2015
報告番号	12102甲第7561号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00143674

筑 波 大 学

博 士 （ 医 学 ） 学 位 論 文

切除不能の肝内胆管癌に対する陽子線治療

2015

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

大川 綾子

目次

- 1 要約
- 2 肝内胆管癌
- 3 陽子線治療
- 4 本研究の意義
- 5 方法と対象
- 6 結果
- 7 考察
- 8 結語
- 9 謝辞
- 10 参考文献

参考論文

1. 要約

【目的】切除不能肝内胆管癌に対する治療方法は確立されておらず，予後は不良である．本論文は切除不能肝内胆管癌に対して陽子線治療を行った成績を遡及的に検討したものである．

【対象と方法】1995 年－2010 年に陽子線治療を行った切除不能肝内胆管癌 20 例（TNM 分類，UICC Ver. 6，Stage II：2 例，Stage IIIA：7 例，Stage IIIC：7 例，Stage IV：4 例）を対象とした．年齢中央値は 63 歳（32－82 歳），性別は男性 11 名，女性 9 名であった．腫瘍最大径の中央値は 50 mm（15 mm から 140 mm）であった．陽子線治療の総線量の中央値は，肝腫瘍に対しては 72.6 GyE／22 回，リンパ節転移に対しては 56.1 GyE／22 回であった．照射中の化学療法併用は 4 例で行われ，すべてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（S-1）の内服であった．12 例は病巣すべてを照射範囲に含むことができたため根治照射群，8 例は遠隔転移等で照射野外にも病巣があるため対症的照射群とした．観察期間の中央値は 20.8 か月（8.6－62.6 か月）であった．

【結果】全例で予定の照射を完遂した．根治照射群では，12 例中 9 例で局所制御が得られていた．根治照射群と対症的照射群の生存期間中央値は 27.5 か月と 9.6 か月で，有意差が認められた．また根治照射群と対症的照射群の 1 年，3 年生存率は 82%と 38%，50%と 0%と有意差が認められた．2 年以上生存してい

る症例は現時点で 8 例であり，そのうち 5 例は陽子線照射後，遠隔転移が認められなかった．全症例で重篤な有害事象の発症は認められなかった．

【結論】陽子線治療を行った切除不能肝内胆管癌において，病巣全体を照射範囲に含められる症例では，局所効果とともに，生存期間の延長を得られる可能性があると考えられた．

2. 肝内胆管癌

2. 1. 肝内胆管癌の概要

肝内胆管は、胆管の二次分枝及びその末梢と定義されており、肝内胆管癌は、肝内に発生した胆管上皮由来の悪性腫瘍である。

本邦の取扱い規約では、肝内胆管癌は原発性肝癌に含まれている。原発性肝癌のほとんどは肝細胞癌であり、肝内胆管癌は2番目に位置するが割合は低い。

肝内胆管癌の肉眼分類として、腫瘍形成型、胆管浸潤型、胆管内発育型に分かれるが、画像上分類が困難な場合がある。組織分類としては、腺癌および特殊型（腺扁平上皮癌、肉腫様癌、粘液癌、類表皮癌、印環細胞癌、扁平上皮癌）に分けられ、腺癌がそのほとんどを占める。海外の臨床試験では、胆道癌として肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌が一括される場合が多く、本邦では取扱い規約での分類から、胆道癌の臨床試験からは除外されている。症例数が少ないため、肝内胆管癌単独での治療成績の報告は少ない。

2. 2. 疫学

全国がん罹患モニタリング集計によると、2008年の原発性肝癌の年齢調整罹患率（人口10万対）は、男性30.6、女性11.1であり、それぞれがん全体の6位と9位に位置する（厚生労働省 人口動態・保健統計課、2008年人口動態調

査)．原発性肝癌は、肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma (HCC) がもっとも多く、次に肝内胆管癌 intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) が多い．日本の統計では、94.2%が肝細胞癌として登録され、肝内胆管癌は 4.1%であった[1]．

2．3．臨床病理

肝細胞癌と比較すると、肝内胆管癌は他臓器やリンパ節に転移する頻度が高いことに加えて、腫瘍の肝内進展により黄疸をきたしやすく、多くの例で予後は不良である．Park らは、無治療の切除不能肝内胆管癌の自然史に関して、生存期間中央値は、203 例の肝内胆管癌で 3.0 ヶ月、127 例の肝門部胆管癌で 5.9 ヶ月であり、肝内胆管癌は肝門部胆管癌よりも予後不良であると報告している[2]．

2．4．病期別の標準治療と予後の概略

肝内胆管癌に対しては、腫瘍切除がもっとも根治的な治療であるが、根治切除可能な症例の割合は約 30%とされている[3]．Sulpice らは、根治的な肝部分切除が可能であった 87 例の肝内胆管癌の生存期間中央値は 33 ヶ月、3 年生存率は 47%、5 年生存率は 31%と報告している[4]．Wang らは、367 例の肝部分切除例を検討し、生存期間中央値は 21 ヶ月、3 年生存率は 40.8%、5 年生存率は 35.2%と報告している[5]．この報告においては、予後規定因子は、CEA、CA 19-9、腫

瘍のサイズ、個数、脈管侵襲、リンパ節転移、直接浸潤の有無、肝内再発であった。外科的な立場からは、さらに切除範囲を拡大することで予後の改善を期待するという考え方もある。Ohtsuka らは、肉眼的に根治切除可能であった 50 症例のうち 40 例で広範囲の肝切除を施行し、拡大切除症例の生存期間中央値は 26 ヶ月、1 年、3 年、5 年生存率はそれぞれ 61%、38%、23%であったと報告している [6]。これらの報告から、手術は肝内胆管癌に対してまず第一に考慮すべき治療であるが、たとえ拡大切除を行っても局所再発および遠隔転移が多く、肝内胆管癌の治療成績は十分であるとはいえないと考えられる。

切除不能な肝内胆管癌は約 70%であり、これらの例には化学療法が選択される。しかし、化学療法のみでは基本的に治癒は認められない。一般に手術不能肝内胆管癌に対しては、Gemcitabine がもっとも有効な薬剤として知られている。そのほかに S-1, cisplatin, oxaliplatin, capecitabine が有効な併用薬剤として使用されている。Gemcitabine を含む化学療法を用いた臨床試験では、生存期間の中央値は 8.8 から 12.7 ヶ月と報告されている [7] [8] [9]。

S-1 は、進行胆道癌に対する効果が期待されている薬剤である。しかし、S-1 と他の薬剤を併用しても、生存期間中央値は 8.7 から 11.6 か月であり、明らかな生存率の向上にはつながらなかったとの報告もある [10, 11]。

手術不能肝内胆管癌に対する全身化学療法の効果は限定的なものであるが、meta-analysis の結果からは、動注を行うことで数ヶ月の生存期間延長が認められるとの報告もある[12].

その他の治療法としては、ラジオ波焼却術 Radiofrequency ablation (RFA) がある。少数例ではあるが、Fu らはラジオ波焼却術により 30 ヶ月の生存期間中央値を報告している[13]。しかし、RFA の適応は、基本的に 3cm 以下の小さな腫瘍に限られ、ほとんどの肝内胆管癌に対しては適応困難であると考えられる。

肝内胆管癌に対して放射線治療がどのように役立つかという点については、明瞭な結果が出ていないが、本論文の結果を含め、後ほど考察を加える。

2. 5. 予後因子/予後予測因子

切除例の解析によれば、重要な予後因子として腫瘍マーカー値（血清 CEA, CA 19-9 値）、腫瘍径、腫瘍数、血管侵襲、リンパ節転移、臓器浸潤、肝外転移などが報告されている。胆管細胞癌の手術症例の検討からは、腫瘍の位置が予後に影響するという報告もある。Ebata らは、250 例の胆道癌において、167 例の肝外胆管癌 extrahepatic cholangiocarcinoma (EHC) の 3 年生存率が 43%であるのに対し、83 例の肝内胆管癌は 29%であったと報告している[14].

3 陽子線治療

3. 1. 陽子線治療

放射線は、広義では X 線などの電磁波と粒子線に分けられる。粒子線は、荷電粒子と非荷電粒子（中性子線）に分類される。1938 年、粒子線治療は速中性子線治療としてスタートした。しかし、速中性子線は生物学的効果が高いが線量分布が不良なため、深部腫瘍に対する治療に適さないため、広く行われるに至らなかった。

荷電粒子線治療は、1949 年 Wilson が陽子線の治療への応用を提唱したことからその歴史が始まった[15]。陽子線治療は、国内では 1979 年放射線医学総合研究所(放医研)で開始され、筑波大学では 1983 年より、高エネルギー加速器研究機構において治療が開始された[16]。現在では、国内には粒子線治療施設は 13 施設存在し、うち陽子線治療を行っているのは 10 施設である。

陽子線治療に使用される陽子線とは、放射線の分類のうち、粒子線・荷電粒子に分類される。荷電粒子線は光子線である X 線や非荷電粒子とは物理学的特性が大きく異なり、ある一定の深さで高線量域を形成することができる。これは Bragg Peak(図 1)と呼ばれる線量分布の特徴である。このピークを腫瘍の大きさに拡大し (SOBP: Spread-out Bragg Peak)、腫瘍の位置にビームを一致させることにより、ターゲットに集中した高線量領域を形成する。荷電粒子線治

療は、ターゲットの奥側の線量を低下させるだけではなく、手前側の線量も著明に低減させることが可能である。

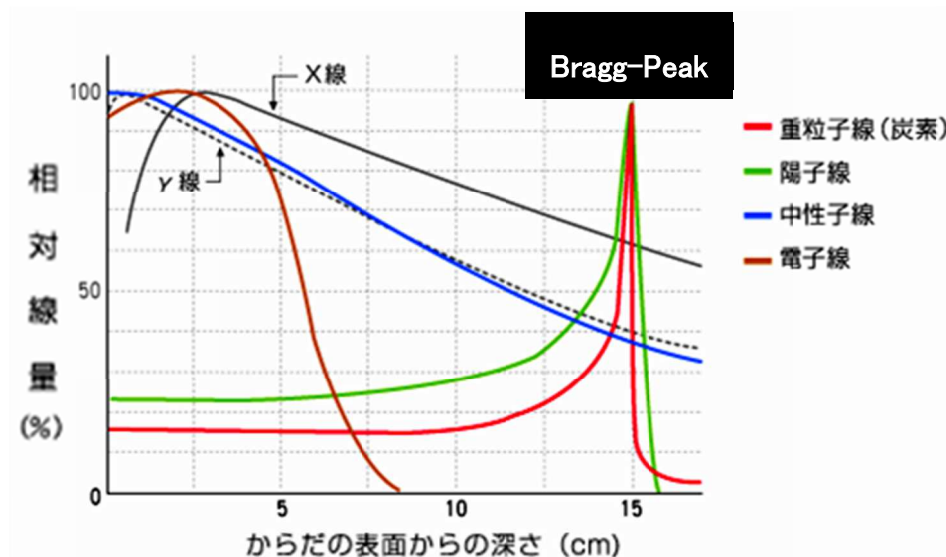


図 1 各種放射線の線量分布

[出典：粒子線治療装置(炭素イオンタイプ) 取扱説明書：2012 年 3 月 7 日(第 3 版)]

X 線、 γ 線、中性子線は、深さに応じてその線量が低下してゆくが、荷電粒子線である陽子線や重粒子線はエネルギーに応じて病巣の深さで線量が集中する。

荷電粒子線を用いた治療は、上記の特徴より、X 線と比較し良好な線量分布図を作成できるため、腫瘍に対して多くの線量を投与することが可能であり、かつ周囲の正常臓器への影響を少なくすることができる治療として期待されている。

3. 2. 陽子線治療の効果

荷電粒子線治療においては、陽子線と炭素イオン線が用いられるが、両者の大きな違いは生物学的特性にある。放射線の飛程の単位長さあたりに与える平均エネルギーは、線エネルギー付与 (LET : linear energy transfer) と定義される。この LET が、陽子線の場合は X 線とほぼ同等であるのに対して、炭素イオン線は X 線よりも大きく、このため高 LET 放射線と呼ばれている。電離放射線の生物学的作用は、細胞への DNA 損傷により引き起こされる。その影響は、電離密度によって異なり、高 LET 放射線である炭素イオン線の生物学的効果比 (RBE : relative biological effectiveness) は X 線の約 3 倍となる。また、高 LET 放射線では、低 LET 放射線の場合に問題となる細胞周期や低酸素状態による影響が少なく、放射線抵抗性腫瘍に対する効果が期待されている。その一方で、癌細胞だけでなく正常組織にも強い生物学的効果がおこる可能性もあり、皮膚炎、粘膜炎、各臓器の機能障害などの有害事象に注意が必要である。

陽子線は、X 線と同じく低 LET 放射線であり、X 線とほぼ同等の RBE を有する (X 線 : 陽子線 = 1 : 1.1 と換算している)。したがって、これまでに集積された X 線における各臓器の耐容線量のデータが臨床に応用可能と考えられている。このため安全性の観点からは、炭素イオン線より陽子線の方が臨床に応用しやすい粒子線治療と考えられる。

3. 3. 肝疾患に対する陽子線治療

肝癌に対する陽子線治療は、主に肝細胞癌を対象として 1985 年より筑波大学にて開始された。1998 年まで手術困難例に対して行った陽子線治療については、Chiba らが報告している[17]。この報告では主に 79.2 GyE/16 回の線量分割で治療が行われ、86.9%と高い局所制御割合が得られているが、全体の 5 年生存率は 23.5%であった。全国原発性肝癌追跡調査の外科的切除の成績よりも劣るが、これは解析対象に Child-Pugh 分類 B が 38%、多発病変 52%が含まれていることに起因する可能性がある。解析対象を単発、肝機能良好群に限定すると、5 年生存割合は 53.5%であった。この解析結果をもとに、Kawashima らは切除不能肝細胞癌に対して、単施設での第 II 相試験を行った。この試験では 76 GyE/20 回のプロトコールが用いられ、2 年で 96%の局所制御率が得られている[18]。また切除不能例が対象で、Child-Pugh B が 3 割を占めていたが、全例で治療遂行が可能であったと報告されている。登録例 30 例のうち 10 例に Grade 3 の白血球もしくは血小板減少といった血液毒性が見られたが、8 例は治療前から Grade 3 の血液毒性が見られた症例であった。また Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇が 5 例にみられたが、肝不全に移行することはなく、1-2 週間で改善した。Grade 4 以上の重篤な有害事象は認められなかった。晩期有害事象としては、1 例に皮膚潰瘍、1 例に皮下線維化に伴う疼痛が見られた。

その後、Fukumitsu らは、51 例の末梢型の肝細胞癌症例に対して 66 GyE/10 回の短期の陽子線治療成績を報告し、観察期間 34 か月で 3 年局所制御率が 94.5%, 3 年生存割合が 49.2%であったことを報告している[19]。この試験では Grade 3 の有害事象が 3 例にみられ、2 例は肋骨骨折、1 例は放射線肺臓炎であった。肋骨骨折の 2 例は保存的対処で改善し、放射線肺臓炎はステロイド投与で治癒した。Grade 4 以上の有害事象は見られていない。

Mizumoto らは 72.6 GyE /22 回のプロトコルを用いた 53 例の肝門部近接型肝細胞癌の治療成績を報告し、3 年局所制御率 86%, 3 年生存割合 45%, Grade3 以上の有害事象は認められないことを示した[20]。さらに、Mizumoto らは 66 GyE/10 回（末梢型腫瘍）、72.6 GyE /22 回（肝門部近接型）、77 GyE /35 回（消化管近接型）の 3 つのプロトコルで治療された 266 例の肝細胞癌の治療成績を比較し、いずれにおいても生存率や局所制御率に有意な差がないことを報告した[21]。これらの研究からは、肝細胞癌に対して、陽子線治療は安全で高い局所制御率を期待できる治療であると考えられた。

表 1 に肝細胞癌に対する陽子線治療に関する報告を示す.

表 1 筑波大学における肝細胞癌の陽子線治療

著者	n	対象	肝機能 Child-Pugh class	線量・分割回 数	観察 期間 中央 値 (月)	局所 制御 割合	生存割合
Chiba ¹⁷⁾	162	手術不能 もしくは 拒否例	A 82 例 (51%) B 62 例 (38%) C 10 例 (6.%) 分類不適 8 例 (4.9%)	79.2 Gy/16 回 55.0-92.4 Gy /10-24 回)	32	86.9% (5y)	23.5% (5y) 単発・肝機能 良好群 53.5% (5y)
Kawashima ¹⁸⁾	30	切除不能	A 20 例 (66.7%) B 10 例 (33.3%)	76.0 Gy/20 回	31	96% (2y)	66% (2y)
Fukumitsu ¹⁹⁾	51	非肝門部 型	A 41 例 (80%) B 10 例 (20%)	66 Gy/10 回	34	95% (3y)	49% (3y)
Mizumoto ²⁰⁾	53	肝門部型	A 46 例 (86%) B 6 例 (11%) C 1 例 (0.2%)	72.6 Gy/22 回	引用な し	86% (3y)	45.1% (3y)

4. 本研究の意義

肝内胆管癌で手術不能と判断された場合には、現状では根治的治療の選択肢は極めて乏しく、腫瘍発育抑制を目的とした全身化学療法の適応となる。前述したように、肝内胆管癌は肝細胞癌に比べて、肝内および肝外への再発、遠隔転移が高頻度で認められるため、手術などの局所療法に加えて、全身化学療法の必要性は高い。前述したように、陽子線治療は肝細胞癌に対しては、高い有効性を示すとともに有害事象も少ないことが示されている。しかし、切除不能肝内胆管癌の標準療法である化学療法に加えて、局所に陽子線治療を行うことの意義は明確ではない。

もし予後不良の切除不能肝内胆管癌の治療成績が、陽子線治療により局所コントロールを試みることで改善される可能性があれば、その臨床的意義は大きい。また、有意な結果が出た場合には、今後の第 II 相、第 III 相試験へと発展できる可能性を持っている領域と考え、本研究の意義は大きいと考えた。

5. 方法と対象

5. 1. 対象

1995 年から 2010 年まで、筑波大学附属病院で、陽子線治療を施行した手術不能肝内胆管癌 20 症例を対象とした。年齢中央値は 63 歳(32–82 歳)、性別は男性 11 名、女性 9 名であった。Performance Status(PS)は、PS 0 が 8 例、PS 1 が 7 例、PS 2 が 5 例であった。TNM 分類(UICC, Ver. 6)に基づく病期分類では、Stage II (T2N0)が 2 例、Stage IIIA (T3N0)が 7 例、Stage IIIC (TxN1)が 7 例、Stage IV (TxNxM1)が 4 例であった。Stage II の症例は、手術拒否が 1 例、高齢及び低心機能(虚血性心疾患の既往)で手術困難と判断された症例が 1 例であった。手術拒否の 1 例を除いて、「手術不可能なため」かつ「化学療法による病巣の抑制が困難なため」に、陽子線治療を目的として紹介された。手術不能の理由は、脈管浸潤や病巣範囲、肝機能、高齢等であった。

対象の 20 例のうち 9 例は、組織学的に肝内胆管癌と診断されたが、他の症例は画像診断や腫瘍マーカーなどを参考に、臨床的に診断された。Child-Pugh 分類は、A が 14 症例、B が 6 例であった。B 型肝炎の症例は認められなかったが、C 型肝炎の症例は 3 例であった。腫瘍最大径の中央値は 50 mm(15 mm から 140 mm)であった。腫瘍数は、単発症例が 13 例、多発症例が 7 例であった。

筑波大学の場合、X線と陽子線治療の両方が放射線治療として利用可能である。一般に肝腫瘍に対して、X線治療では消化管への線量が避けられないため、50Gy程度の照射が限界であり、病巣への治療効果は不十分と考えられる。陽子線治療を選択した理由については、X線よりも高線量を安全に投与することができるため、治療効果が高いと推測されたためである。

全20例のうち、12例は病巣すべてを照射範囲に含むことができたため根治照射群とし、8例は遠隔転移等で照射野外にも病巣があるため対症的照射群とした。症例の特徴を表2に示す。

表 2. 陽子線治療を受けた 20 症例の特徴

	根治治療 (n=12)	対症治療 (n=8)	総計 (n=20)
年齢（中央値）	55-82 (74)	32-81 (63)	32-82 (63)
性別			
男性	7	4	11
女性	5	4	9
ECOG performance status			
0	6	2	8
1	3	4	7
2	3	2	5
TMN (UICC 第 6 版)			
II (T2N0M0)	2	0	2
IIIA (T3N0M0)	7	0	7
IIIC (TxN1M0)	3	4	7
IV (TxNxM1)	0	4	4
腫瘍の最大径			
<50 mm	6	3	9
51-99 mm	5	3	8
≥100 mm	1	2	3
腫瘍の個数			
単発	8	5	13
多発	4	3	7

5. 2. 陽子線治療

筑波大学で施行している肝細胞癌に対する陽子線治療の物理的特性については、項目 3 に記載した。肝腫瘍の治療に際しては、治療計画前に腫瘍近傍に超音波ガイド下で金属マーカー（直径 8 mm，長さ 2 mm）を留置し、X 線透視下でそのマーカーを目印に照射位置を合わせることで、ターゲットに正確な位置合わせを行った。金属マーカーの刺入後、治療計画用 CT を呼気終末期に合わせてスライス厚 5 mm で撮影し治療計画に利用した。呼吸同期照射は、呼吸位相中の一定の部分のみで照射する方法であり、胸部・腹部臓器のような呼吸性移動が大きい臓器の陽子線治療に用いられており、照射の正確性を維持するためにすべての治療で行った。

陽子線治療の総線量の中央値は、72.6 GyE/22 回 (55 GyE/10 回－79.2 GyE/16 回) であった。線量分割は、肝細胞癌に対する陽子線治療のプロトコールに準じて、腫瘍の局在により決定し、腫瘍が消化管から 2 cm 以内の位置にある場合、60－77.0 GyE/30－35 回、腫瘍が肝門部から 2 cm 以内にある場合、72.6－79.2 GyE/16－22 回、末梢型腫瘍の場合、55－66 GyE/10 回を選択した。陽子線の生物学的効果比 (RBE : relative biological effectiveness) は、1.1 とした [22, 23]。

5. 3. 化学療法

化学療法（S-1）の同時併用は4例で行った。多くの症例では、消化管が照射範囲に含まれるため、安全性を考慮し照射期間中の薬剤の併用を行わなかった。S-1を照射時同時併用した4例中3例は、紹介医ですでに gemcitabine が投与されたが有効性が認められず局所制御困難と判断され当院に紹介された症例であった。薬剤の同時併用例では、陽子線治療による消化管粘膜炎等の有害反応の増悪を懸念し、治療計画上、消化管への線量の低減をはかりつつ、注意深く薬剤の併用を行った。また、3例に照射後の化学療法が継続された。

5. 4. 経過観察

陽子線治療期間中は毎週定期的に急性有害事象の観察を行った。治療終了後の経過観察は、理学的診察、CT や MRI の画像検査、血液検査などを、数か月毎に行った。原則として2年間は3か月毎、以降は半年毎の経過観察を行うこととした。

局所再発および遠隔転移の判断は、画像検査で行われ、必ずしも病理診断を行わなかった。有害事象は、NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0) [24] で評価を行った。観察期間の中央値は、全症例で20.8か月（8.6–62.6か月）であった。

5. 5. 統計手法

統計学的解析には, Dr. SPSS II package (SPSS Inc., Chicago, IL)を用いた. 全生存期間は, 陽子線治療開始日から算出した. 局所制御率は, 病変の変化を画像診断した期日までで算出した. 全生存期間と局所制御率は, Kaplan-Meier curves[25]にて算出した.

6. 結果

6. 1. 局所制御及び生存

根治照射症例 12 例の局所制御率を，図 2a に示した．

根治照射症例 12 例中，9 例では観察期間中（中央値は 22.2 か月，8.6－62.6 か月）で，照射野内の再発は認められなかった．

局所制御ができなかった 3 例では，その後，肝内および遠隔転移が認められた．局所制御が得られた 9 例中，2 例で照射野外肝内再発，1 例でリンパ節転移，2 例で遠隔転移が認められた．4 例は再発・転移とも認められず経過している．

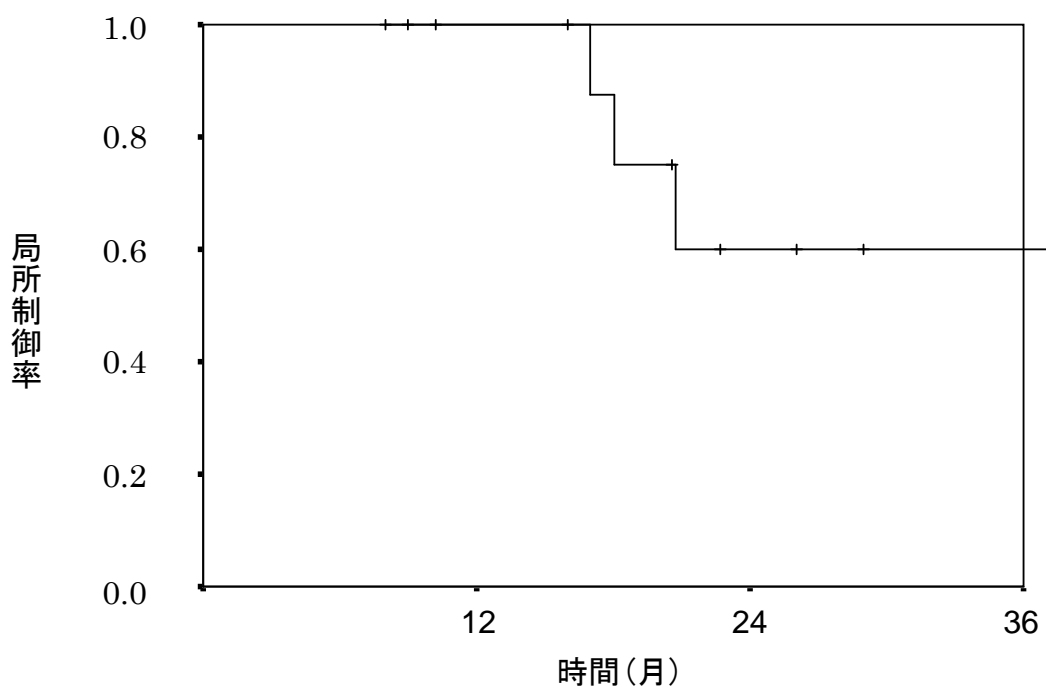


図 2a 根治照射症例の局所制御率

根治照射群と対症的照射群の全生存期間曲線を，図 2b に示した．

根治照射群の 1 年，2 年，3 年生存率は 82%，61%，38%，対症的照射群では 50%，25%，0%であった．根治照射症例と対症照射症例の生存率には， $p=0.048$ で有意差が認められた．生存期間の中央値も，根治照射症例と対症照射症例で，27.5 か月と 9.6 か月で有意差が認められた．陽子線治療後 2 年以上の生存例は，現時点で 8 例であり，その中で遠隔転移を発症していない症例が 5 例であった．

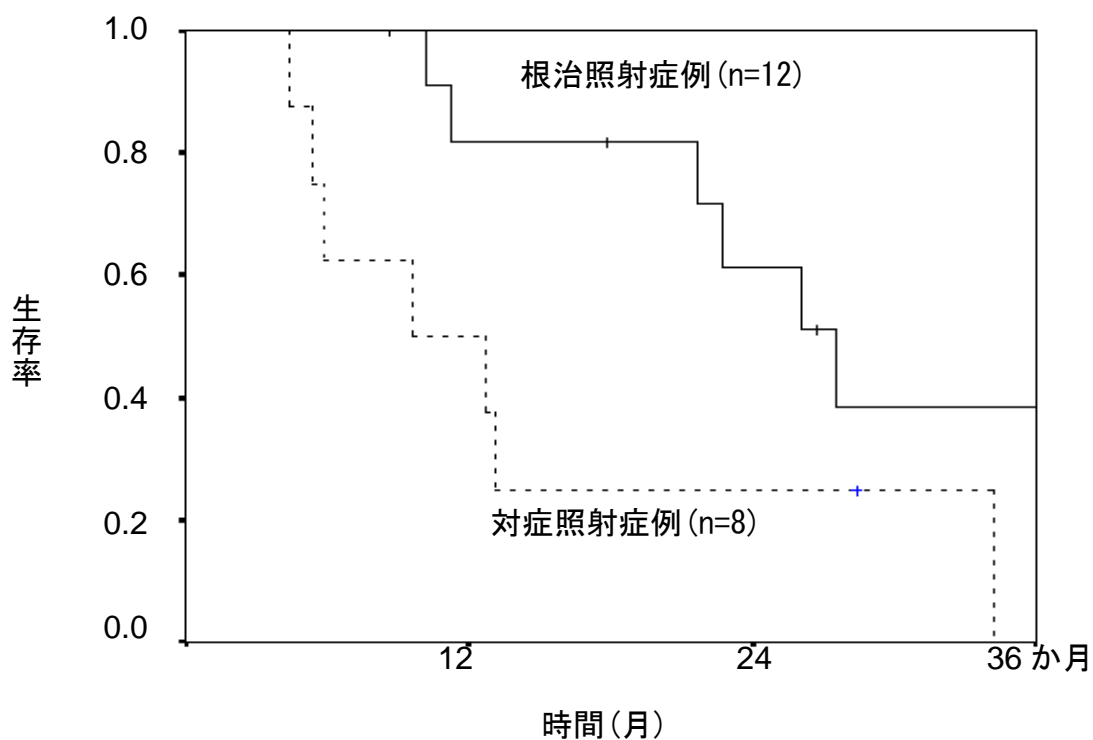


図 2b 根治照射例と対症照射例の生存率

再発様式の詳細を下記に示す.

(1) 局所再発：4 例

・3 例は，照射部位はいったん局所制御が図れ，その後肝内に新出病変出現，次に局所再発が認められた.

・1 例は初発時点から巨大腫瘍(14cm，複数病変が融合した様相)で，いったん PR(Partial Response)となったが，その後照射野辺縁に再発し再度陽子線治療を施行．遠隔転移も出現した症例であった.

(2) 局所制御ははかれたが，肝内の他部位に再発：5 例

- ・(照射野外)肝内再発のみ：2 例
- ・(照射野外)肝内再発及び遠隔転移：1 例
- ・(照射野外)肝門部リンパ節転移：1 例
- ・(照射野外)リンパ節転移及び遠隔転移：1 例

(3) 遠隔転移のみ：3 例

根治照射群のうち，照射中より S-1 内服を併用した症例は 12 例中 2 例であった．S-1 内服併用症例の生存期間中央値が 41.4 か月に対して，S-1 内服併用を行っていない症例では 22.2 か月であった.

初発時の黄疸の有無で分けた全生存期間曲線を，図 2c に示した．

黄疸の定義は，血清総ビリルビン値 2.0 mg/dl 以上とした．ただし全例，ステント挿入などの処置にて減黄が図られたあとに陽子線照射開始をおこなった．

初発時に黄疸のあった症例の 1 年，2 年，3 年生存率は 17%，0%，0%，黄疸を認めなかった症例では 92%，60%，37%であった．初発症状として黄疸が認められたか否かで，生存率に有意差が認められた ($p=0.002$)．

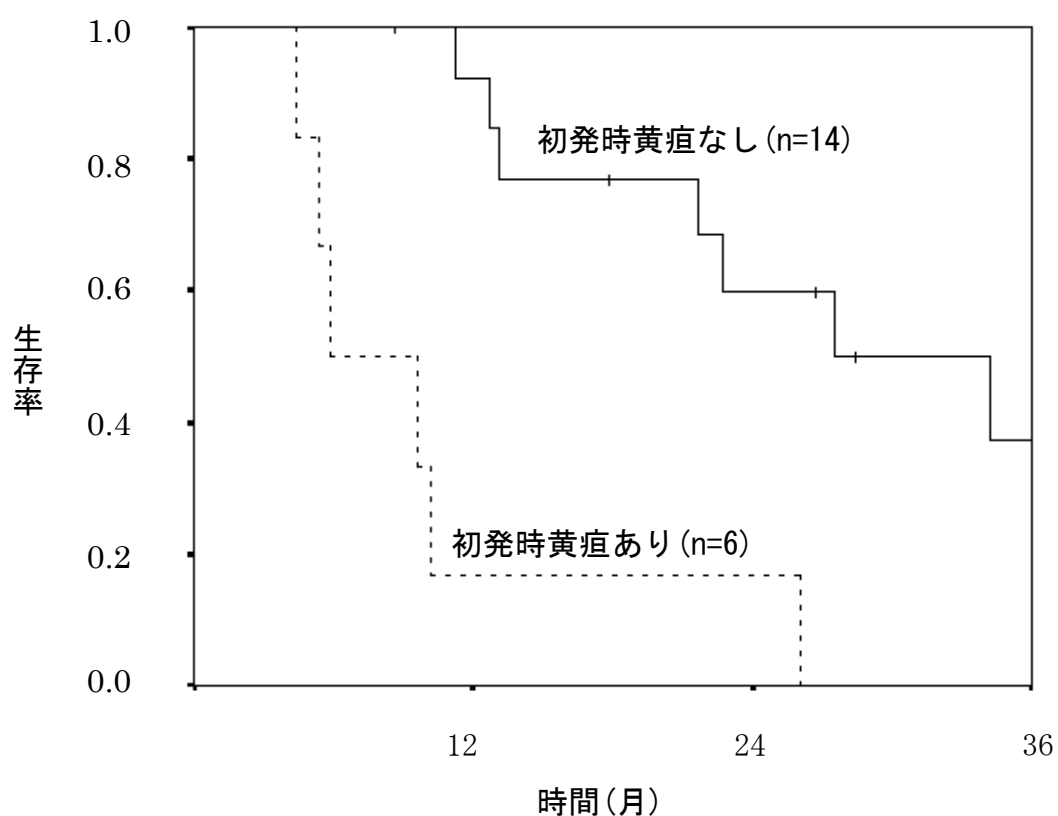


図 2c 初発時黄疸の有無による生存率の違い

死因に関する詳細を下記に示す.

死因 ; 死亡例は 14 例で, うち原病死が 12 例, 他病死が 2 例であった.

(1) 原病死 12 例

- ・ 肺転移による呼吸不全 1 例
- ・ 癌性腹膜炎 2 例
- ・ 癌性悪液質 1 例
- ・ 肝不全 4 例 (局所非制御 1 例, 肝内再発 2 例, 初診時より多発リンパ節転移あり全て照射野に含められなかった症例 1 例)

詳細が不明である以下の 4 例も, 状況からは原病による死亡と思われる.

- ・ 肝門部リンパ節転移より黄疸発症 1 例 (原発巣陽子線照射後)
- ・ 照射野外 多発リンパ節転移 1 例
- ・ 骨転移・肝内再発進行 2 例

(2) 肺炎 1 例 (肺炎の原因に関する詳細が不明だが, 生存期間 26.1 か月の症例で, 少なくとも経過観察中の他院の診療情報に放射線肺臓炎の発症を疑う情報はなかった)

(3) 不明 1 例 (黄疸発症, 対症照射例, 生存期間が短く 5.4 か月. 紹介医より更に転院され死因の詳細は不明).

6. 2. 有害反応

有害反応を表 3 に示す．急性期有害反応としては，Grade 3 以上のものは骨髓抑制が 1 例で認められたのみであった．Grade 2 以下の食欲不振や皮膚炎，骨髓抑制が主体で軽度のものであった．晩期有害反応では，胃に近接した病変の症例で Grade 2 の胃潰瘍が 1 例で認められたが，保存的治療で改善した．Grade 3 の胆管炎 2 例だが，これは胆管炎が Grade 3 以上でしか定義がされていないことと，元々黄疸発症で治療前から胆管炎繰り返していた症例であることより，陽子線単独による有害反応とは考えにくい．

表 3. 陽子線治療を受けた症例の有害反応（NCI-CTCAE：第 4 版）

	Grade		
	1	2	3
急性期			
皮膚炎	6 (30%)	2 (10%)	0
食欲不振	1 (5%)	4 (20%)	0
悪心	3 (15%)	0	0
消化管潰瘍	0	1 (5%)	0
骨髓抑制	3 (15%)	1 (5%)	1 (5%)
肝・胆道系酵素の上昇	0	2 (10%)	0
晩期			
皮膚炎	1 (5%)	0	0
消化管潰瘍	0	1 (5%)	0
胆管炎	0	0	2 (10%)

6. 3. 症例提示

症例 1) 78 才男性, 早期胃癌の精査時に肝内胆管癌が発見された症例である.

肝 S1-4 にかけて 87mm の腫瘍と接して肝門部 LN 転移が認められ, cT3N1M0, III

c 期と診断された. 手術は腫瘍の下大静脈, 肝静脈への浸潤が認められたため

に不適応と判断された. 腫瘍マーカーは, carcinoembryonic antigen (CEA) 838.3

ng/ml, carbohydrate antigen (CA19-9) 2172 U/ml と高値であった. 72.6 GyE

／22 回の陽子線治療と S-1 の内服(100 mg/day を 4 週間内服後, 2 週間休薬)が

併用された. 腫瘍は照射後半年頃より次第に腫瘍の縮小傾向を認め(図 4), 45

か月時点では消失していた. 照射から 45 か月後の CEA は, 6.6 ng/ml, CA19-9

は 60 U/ml(図 3)であった. 晩期有害反応として, Grade 2 の胃潰瘍が認められ

たが, 保存的治療で改善した.

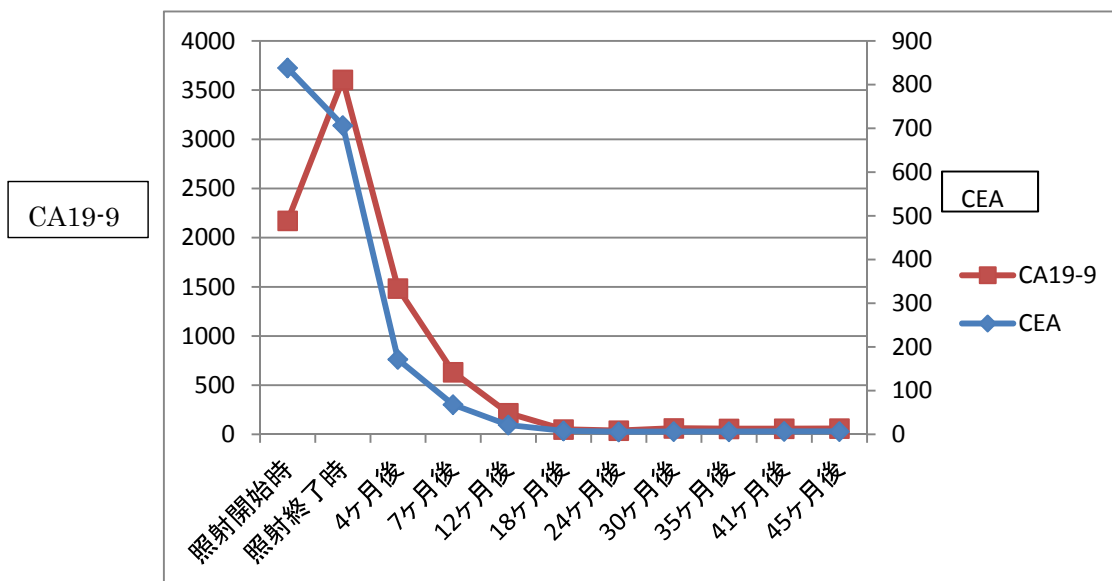
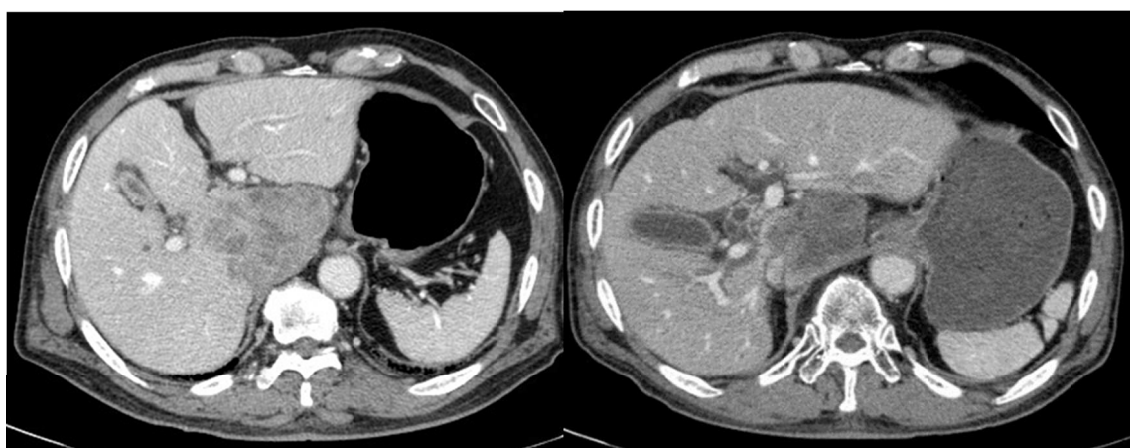
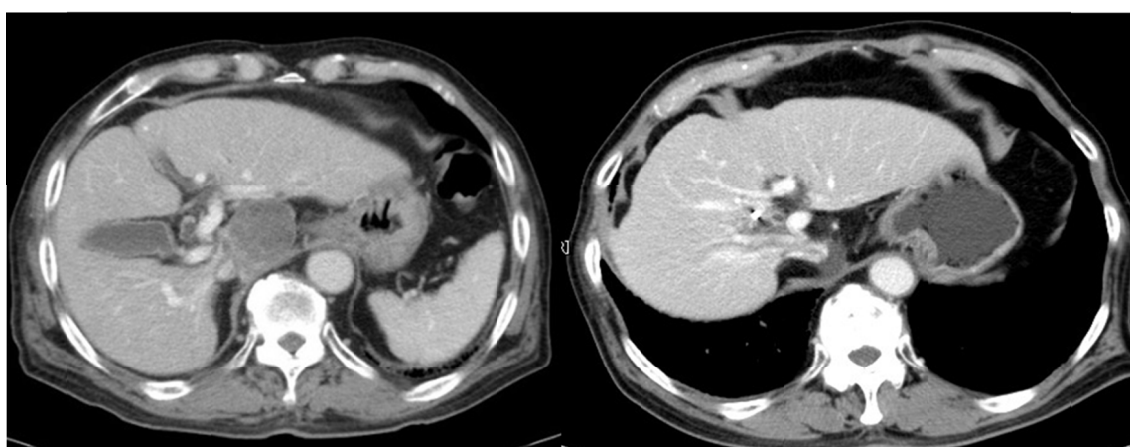


図 3 腫瘍マーカーの推移



陽子線治療前

6か月後



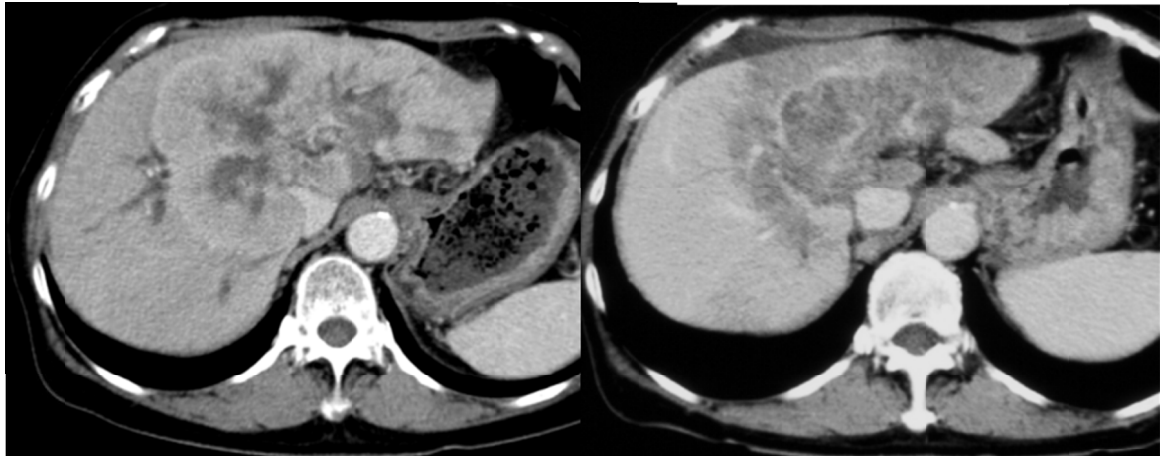
12か月後

41か月後

図 4 症例 1 の治療後経過

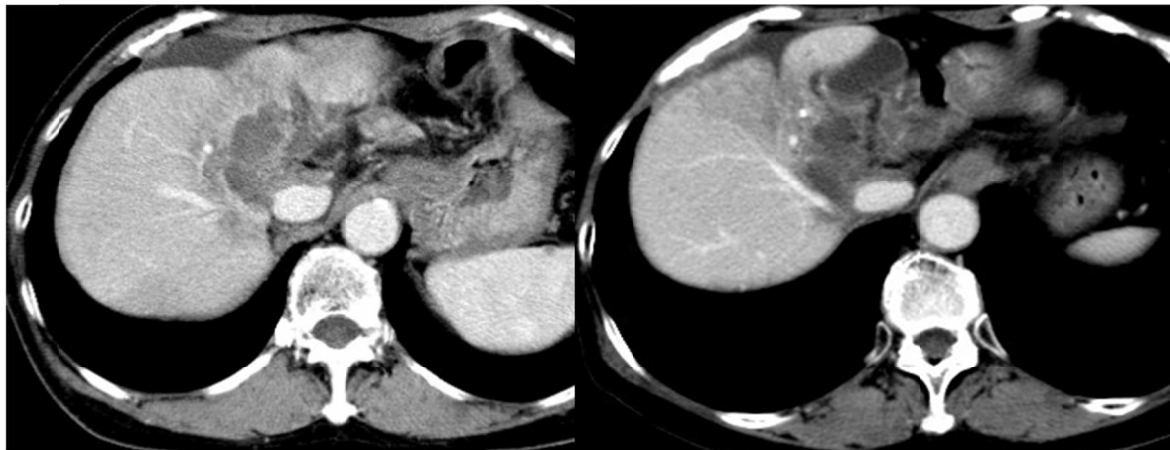
症例 2)

74 才女性，乳癌術後の定期的画像検査で，肝臓の腫瘍が指摘され，生検で肝内胆管癌と診断された．肝左葉の長径 14cm の腫瘍により，左門脈の 1 次分枝が閉塞し．肝内胆管の拡張が認められた．腫瘍マーカーは基準値内であった．病期分類は cT3N0M0，stage IIIA と診断された．手術不能と診断されたため，前医で gemcitabine が開始されたが病巣の拡大が見られ，陽子線治療を目的として紹介された．陽子線治療は，消化管に病巣が接しているため，74 GyE／37 回で施行された．当院の陽子線の単一照射野の限界を超えてしまう大きさのため，頭・尾側の 2 つの照射野をつなぎ合わせた照射（パッチ照射法）が施行された．S-1 の内服 (50 mg/day を 4 投 2 休，gemcitabine 投与後で血小板低値の骨髄抑制のため減量) を，照射中より併用した．腫瘍は縮小したが (図 5)，照射後 18 か月時点で照射野辺縁に再発病変が出現し，再び陽子線治療 (66 GyE／33 回) が施行された．また，ほぼ同時期に単発の肺転移を認め，こちらは X 線による体幹部定位照射 (66 Gy／10 回) が施行された．初回照射時より 38 か月時点で，再発病変も縮小傾向を認めており，経過観察中である．



陽子線治療前

5か月後



12か月後

36か月後

図 5 症例 2 の治療後経過

7. 考察

切除不能な肝内胆管癌は、一般的には非常に予後不良である．化学療法の多剤併用が標準的な治療方法とされているが、現在のところ全身化学療法の効果には限界があると考えられる．

切除不能な肝内胆管癌に対する対症療法としての放射線治療は、少ないながらもこれまでもいくつか報告されている．Shinohara らは、肝内胆管癌 3839 例を後ろ向きに解析し、生存期間中央値が手術及び術後照射群で 11 か月、手術単独群で 6 か月、放射線治療単独群で 7 か月、無治療群で 3 か月であったと報告している [26]．この報告では、手術単独と手術及び術後照射、放射線治療単独と無治療の間で、生存期間に有意差が認められた．

また切除不能な肝内胆管癌に対して、X 線による通常の外部照射を総線量中央値 50 Gy／25 回施行した症例と放射線治療を施行しなかった症例を、後ろ向きに解析した報告がある．ひとつは Zeng らの 2006 年の発表で、放射線治療例 22 例、放射線治療を行わなかった例 23 例を比較し、1 年生存率が 36.1%と 19%で有意差が認められたという報告である [27]．ただし 2 年生存率はそれぞれ 5.2%と 4.7%であった．Chen らは、切除不能な肝内胆管癌 84 例を対象として、生存期間中央値が照射群で 9.5 か月、非照射群で 5.1 か月であり、有意差が認められたと報告している [28]．これらの報告からは、たとえ対症療法として行われた 50Gy

程度の放射線治療であっても症状の改善とともに、予後の改善に結びつく可能性を示唆しているものと考えられる。

体幹部定位放射線治療による肝内胆管癌の治療報告も認められる。体幹部定位放射線治療は、多数の X 線を用いて、病巣に限局・集中した放射線治療を行うものである。Tse らは、切除不能の肝内胆管癌 10 例に対して、総線量中央値 36Gy/6 回 (24—54Gy) の体幹部定位放射線治療を施行し、生存期間中央値が 15 か月であったとの報告している [29]。また Kopek らによる、切除不能な肝門部胆管癌 27 例を対象とした 45 Gy/3 回の体幹部定位放射線治療では、無病生存期間が 6.7 か月、全生存期間が 10.6 か月と報告されている [30]。しかしこの報告においては、6 例に重篤な十二指腸・胃幽門部の潰瘍が発症し、3 例で十二指腸狭窄が起こったとされている。肝腫瘍に対する放射線治療において、特に消化管の副作用は注意を要する。最近の体幹部定位照射としては、サイバーナイフを用いた呼吸追尾照射を行った肝内胆管癌で、grade 3 以上の重篤な有害反応は認められていないという報告がある [31]。

本研究でも、金属マーカーを用いた精度の高い位置あわせと、呼吸同期システムの併用により、照射範囲の精度を高めることで、重篤な消化管の有害反応は発症していない。これらの結果からは、呼吸の動きのずれを十分に考慮した放射線治療を行うことの重要性が示唆される。

表 4 に本研究と他の放射線治療の治療成績の比較を作成した。

表 4 切除不能肝内胆管癌に対する放射線治療報告の比較

著者	発表年	症例群	患者数	線量・分割回数	生存期間中央値 (月)	1 年生存率	2 年生存率
Zeng ²⁷⁾	2006	RT あり	22	外部照射 (X 線) 50 (30-60) Gy		36.1%	5.2%
		RT なし	23			19%	4.7%
Shinohara ²⁶⁾	2008	RT 単独	396		7.0		
		無治療	2209		3.0		
Tse ²⁹⁾	2008		10	定位照射 (X 線) 36 Gy/6 回 (24-54 Gy)	15		
Chen ²⁸⁾	2010	RT あり	35	外部照射 (X 線) 50 Gy/25 回	9.5	38.5%	9.6%
		RT なし	49		5.1	16.4%	4.9%
本論文	2015	根治照射	12	72.6 Gy/22 回 (56.1-79.2 Gy)	24.4	82%	61%
		対症照射	8		11.2	50%	25%

本研究は症例数が少ないが、根治照射例ではこれまでの非切除肝内胆管癌に対する治療報告よりも良好な成績が示された。陽子線治療はその特性により周囲の正常組織への放射線量を低減し、有害反応を軽減することが可能であり、病巣全体を照射範囲に含め高線量を照射できたことが良好な成績につながった

のではないかと考える。本研究ではっきり認められたのは、根治照射症例（病期による有意差なし）、初発時に黄疸がない症例においてより生存率が高かった点であり、腫瘍径、腫瘍数、リンパ節転移等による有意差は今回示されなかった。よって陽子線治療のよい適応は、初発時に黄疸を認めず、病巣全体を照射範囲に含められる症例であると考えられるとまでしが現時点ではいえない。しかし今後更に研究を進め、症例数を集積することにより、他の条件も明らかになる可能性はあると思われる。

筑波大学では、肝細胞癌に対する陽子線治療において、5 年局所制御率が 80－90%という結果を報告してきた[21, 32]。肝細胞癌に対する陽子線治療のプロトコールは 3 方法あり、消化管近接症例は 74 GyE／37 回、肝門部近接症例は 72.6 GyE／22 回、末梢型は 66 GyE／10 回という線量分割で照射を行っている。これら 3 つのプロトコールの間に、治療成績の差は生じていない[21]。肝内胆管癌に対する陽子線治療のプロトコールは確立しておらず、肝細胞癌に対する陽子線治療を参考に照射を施行した。肝内胆管癌の陽子線治療に対する反応が、肝細胞癌に近ければ、5 年局所制御率が 80－90%となるはずだが、実際には本研究では 3 年局所制御率が 60%であった。この結果は、肝内胆管癌は、肝細胞癌より陽子線治療に対する腫瘍の感受性が乏しい可能性を示唆している。より良

い局所制御を得るためには、総線量の増加や化学療法を組み合わせる必要性があるのではないかと考えられる。

また局所制御は病勢の抑制に重要であるが、肝内胆管癌では照射野外の肝内再発や遠隔転移が多いことも明らかとなった。長期予後の改善には局所制御だけでは限界があり、化学療法の有効な組み合わせが重要であると思われる。

8. 結語

陽子線治療を行った切除不能肝内胆管癌において、病巣全体を照射範囲に含められる症例では、局所効果とともに、生存期間の延長を得られる可能性があると考えられた。今後は更に研究を進め、最適な放射線量、スケジュール、化学療法との組み合わせなどを明らかにするため、臨床試験を計画する必要がある。

9. 謝辞

本論文の作成にあたり終始ご指導を賜りました，筑波大学大学院人間総合科学研究科医学専攻，放射線腫瘍学分野・櫻井英幸教授に深謝いたします．適切な御示唆を頂きました筑波大学附属病院，放射線腫瘍科・奥村敏之病院教授，石川仁准教授，水本斉志講師に感謝いたします．

また臨床において日々ご指導を頂いております筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系，消化器外科・大河内信弘教授，同消化器内科・兵頭一之介教授をはじめとする諸先生方に深謝いたします．

同様に，放射線治療および陽子線治療に携わっておられる筑波大学附属病院放射線腫瘍科および陽子線医学利用研究センターの諸先生方，医学物理学の先生方，看護師の方々，放射線治療技師の皆様，医療事務の皆様，に御礼申し上げます．

1 0. 参考文献

1. Ikai I, Arii S, Okazaki M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res* 2007;37:676-691.
2. Park J, Kim MH, Kim KP, et al. Natural history and prognostic factors of advanced cholangiocarcinoma without surgery, chemotherapy, or radiotherapy: a large-scale observational study. *Gut Liver* 2009;3:298-305.
3. Kuhlmann JB, Blum HE. Locoregional therapy for cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29:324-328.
4. Sulpice L, Rayar M, Boucher E, et al. Treatment of recurrent intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2013;99:1711-1717.
5. Wang Y, Li J, Xia Y, et al. Prognostic nomogram for intrahepatic cholangiocarcinoma after partial hepatectomy. *J Clin Oncol* 2013;31:1188-1195.
6. Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, et al. Extended hepatic resection and outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:259-264.
7. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
8. Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2008;99:862-867.

9. Riechelmann RP, Townsley CA, Chin SN, et al. Expanded phase II trial of gemcitabine and capecitabine for advanced biliary cancer. *Cancer* 2007;110:1307-1312.
10. Sasaki T, Isayama H, Nakai Y, et al. Multicenter, phase II study of gemcitabine and S-1 combination chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:1101-1107.
11. Kim YJ, Im SA, Kim HG, et al. A phase II trial of S-1 and cisplatin in patients with metastatic or relapsed biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2008;19:99-103.
12. Ray CE, Jr. Edwards A, Smith MT, et al. Metaanalysis of survival, complications, and imaging response following chemotherapy-based transarterial therapy in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1218-1226.
13. Fu Y, Yang W, Wu W, et al. Radiofrequency ablation for postoperative recurrences of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Chin J Cancer Res* 2011;23:295-300.
14. Ebata T, Kamiya J, Nishio H, et al. The concept of perihilar cholangiocarcinoma is valid. *Br J Surg* 2009;96:926-934.
15. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946;47:487-491.
16. Tsujii H, Inada T, Maruhashi A, et al. Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:49-60.
17. Chiba T, Tokuuye K, Matsuzaki Y et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3799-3805.

18. Kawashima M, Furuse J, Nishio T et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1839–1846.
19. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:831–836.
20. Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:462–467.
21. Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1039–1045.
22. Paganetti H. Interpretation of proton relative biological effectiveness using lesion induction, lesion repair, and cellular dose distribution. *Medical Physics* 2005; 32: 2548–2556.
23. Uzawa A, Ando K, Furusawa Y et al. Biological intercomparison using gut crypt survivals for proton and carbon-ion beams. *Journal of Radiation Research* 2007; 48: A75–A80.
24. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 4. 0. Vol 2013: National Institute of Health, National Cancer Institute; 2009.
25. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;31:457–481.
26. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, et al. Radiation therapy is associated with improved survival in the adjuvant and definitive treatment of

- intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1495-1501.
27. Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. Consideration of the radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 75 patients. *Cancer J* 2006;12:113-22.
28. Chen XY, Zeng ZC, Tang ZY, et al. Determining the role of external beam radiotherapy in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 84 patients. *BMC Cancer* 2010;10:492.
29. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:657-64.
30. Kopek N, Holt MI, Hansen AT, et al. Stereotactic body radiotherapy for unresectable cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol* 2010;94:47-52.
31. Polistina FA, Guglielmi R, Baiocchi C, et al. Chemoradiation treatment with gemcitabine plus stereotactic body radiotherapy for unresectable, non-metastatic, locally advanced hilar cholangiocarcinoma. Results of a five year experience. *Radiother Oncol* 2011;99:120-123.
32. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer* 2009;115:5499-5506.